

胎生期の高フェニルアラニン血症が生後の脳発育に及ぼす影響

滋賀医大 小児科

島田 司巳, 大矢 紀昭, 山脇 保

<要約>

妊娠前よりICR-JCL系マウスを6%フェニルアラニンとP-クロロフェニルアラニン添加飼料にて高フェニルアラニンとし、この親マウスより出生した仔マウスの生後の脳発育を生化学的に検討した。生後3, 4および8週の仔の脳全体の重量, 蛋白量, RNAおよびDNA量を比較検討した。測定した全週令で脳重量は有意に減少していたが, DNA量には有意差がみられなかった。この点は, ニューロンの数は減少しないが, 細胞体よりの樹状突起の分岐・伸展が抑制されていたという昨年¹⁾の組織学的検索とよく一致した。しかし, 蛋白量やRNA量に減少のみられなかった点は理論的にあわなかった。

<見出し語>

Maternal PKU, フェニルケトン尿症, 高フェニルアラニン血症

我々は, Maternal PKUの妊娠中の管理基準を明確にするため, 長期間高フェニルアラニン血症としたICR-JCL系マウスをモデルに実験的研究を続けている。今回は妊娠中の母体の高フェニルアラニン血症が児の生後の脳発育におよぼす影響を生化学的に検討した。

<実験方法>

生後4週のICR-JCL系雌マウスを用い, これらを6%フェニルアラニンと0.12%P-クロロフェニルアラニンを含む粉末飼料にて飼育し, 1ヶ月以上高フェニルアラニン血症状態を維持した後, 妊娠させた。また妊娠中も同じ飼料にて飼育した。出産第1日目にリッターサイズを4匹に統一すると同時に普通固型飼料に変更した。対照群として, 普通飼料にて飼育した母獣より出生した仔を使用した。これら両グループより出生した仔について, 生後3, 4および8週目に体重, 脳重量, 脳の蛋白, RNAならびにDNA量を比較検討した。蛋白はLowry法¹⁾にて, RNA, DNAはSchmidt-Thannhauser法²⁾にて抽出後に, RNAはOrcinol反応³⁾で, DNAはBurton法⁴⁾で測定し, マウス1匹当りの全量で表わした。有意差検定にはStudent t testを用いた。

<結果>

1. 生後の体重発育 (表1)

生後8週まで毎週体重を測定したが, いずれも実験群では対照群に比して有意に小さく, 生後8週でも catch up はみられなかった。

2. 脳重量の比較 (表2)

体重と同様に生後3, 4および8週のいずれの時点にても, 実験群の脳重量は対照群より有意に少なかった。

3. 脳の蛋白, RNA, DNA量 (表3)

脳の蛋白量, RNAおよびDNA量を測定し, マウス1匹当りの全量にて表わした。生後3, 4及び8週のいずれの時点においても同じ傾向で, 蛋白量には全く差がみられなかった。RNA量は生後3週で641mgが611mgに, 生後4週で589mgが528mgに, 生後8週で516mgが505mgへと, 実験群では対照群に比していずれの週齢にてもやや少ない傾向がみられた。しかし統計上有意差はみられなかった。DNA量も同様に, 各週齢とも実験群でやや少ない傾向はみられたが有意差を得るにはいたらなかった。

<考按>

我々は, 昨年同じマウスを使って, 母体の高フェニルアラニン血症が仔の脳の生後発育におよぼす影響を組織学的に検討した。即ち, 大脳皮質のGolgi-Cox染色標本を作製し, 第IV~V層の錐体細胞の細胞体より直接萌出する樹状突起の数, および細胞体より半径20, 40, 60, 80 μ mで描かれた円周と交叉する突起の数をカメラルシーダにて算出した。その結果, 生後2週, 3週, 4週及び8週のいずれにても, 細胞体から直接萌出する突起の数に有意差はみられなかった。しかし, それ以後の樹状突起の分岐・伸展は実験群で有意に抑制されるという結果を得ている⁵⁾。今回の生化学的検索では, 脳重量は実験群で減少していたが, DNA量, 即ち脳の細胞数は変らなかった。昨年度の結果と対比すると, Maternal PKUの仔の脳の細胞数は同じだが, ニューロンの突起の伸展が劣ることが示唆される。一方, 個々の神経細胞の cell sizeが減少していることが示唆されるこの結果は, 理論的には, 同時に蛋白やRNA量の減少を伴わなければならない。ところが, 今回の実験では蛋白やRNA量が対照と同じであった。

この結果の矛盾を合理的に説明することは, 今回までの実験結果のみでは難点が多く, 今後, 脳の長期にわたる部位別の検索が必要であると考えている。

<まとめ>

母体の高フェニルアラニン血症が仔の生後の脳発育におよぼす影響を生化学的に検討した。生後3, 4, 8週のいずれにおいても脳重量は軽くなっていたが, 脳の蛋白量, RNAおよびDNA量に有意差はみられなかった。

<文 献>

- 1) Lowry, OH et al : J. Biol Chem. 193:265, 1951
- 2) Schmidt, G et al : J. Biol Chem. 161:83, 1945
- 3) Schneider, WC et al : J. Biol Chem. 164:747, 1946

4) Burton, K : Biochem. J. 62:315, 1956

5) 島田司巳他：昭和63年度厚生省心身障害研究「マススクリーニングに関する研究」，P95, 昭和63年

(表1)

The effect of p-chlorophenylalanine/phenylalanine (PCPA/Phe) on body weight gains(g) after birth

Day	control	6% PKU
7	6.4 ± 0.6	4.7 ± 0.7*
14	11.7 ± 0.8	9.7 ± 1.2*
21	18.0 ± 0.8	14.6 ± 1.9*
28	27.9 ± 2.7	22.7 ± 2.1*
56	41.6 ± 1.8	34.9 ± 3.2*

*p<0.01

Mean ± SD

(表2)

The effect of p-chlorophenylalanine/phenylalanine (PCPA/Phe) on cerebral weight gains(mg) after birth

Day	control	6% PKU
21	301.0 ± 10.1	260.0 ± 11.6*
28	326.4 ± 18.0	285.0 ± 17.3*
56	327.6 ± 6.4	286.4 ± 16.4*

*p<0.01

Mean ± SD

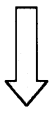
(表3)

Effect of p-chlorophenylalanine/phenylalanine (PCPA/Phe) on contents of protein, RNA and DNA in cerebrum on different days after birth.

Day	Group	protein(mg)	RNA(μ g)
21	control	39.1 \pm 2.3	641.8 \pm 86.6
	6% PKU	38.5 \pm 2.0	611.5 \pm 31.7
28	control	46.7 \pm 5.0	589.4 \pm 91.1
	6% PKU	47.1 \pm 2.3	528.5 \pm 54.8
56	control	47.6 \pm 2.6	516.3 \pm 59.7
	6% PKU	47.2 \pm 3.8	505.5 \pm 10.1

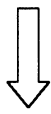
Day	Group	DNA(μ g)
21	control	168.0 \pm 18.9
	6% PKU	153.8 \pm 32.2
28	control	192.8 \pm 7.5
	6% PKU	182.6 \pm 11.4
56	control	154.5 \pm 7.2
	6% PKU	146.4 \pm 9.7

Mean \pm SD



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



<要約> 妊娠前より ICR-JCL 系マウスを 6%フェニルアラニンと P-クロロフェニルアラニン添加飼料にて高フェニルアラニンとし,この親マウスより出生した仔マウスの生後の脳発育を生化学的に検討した。生後 3,4 および 8 週の子の脳全体の重量,蛋白量, RNA および DNA 量を比較検討した。測定した全週令で脳重量は有意に減少していたが, DNA 量には有意差がみられなかった。この点は,ニューロンの数は減少しないが,細胞体よりの樹状突起の分岐・伸展が抑制されていたという昨年 of 組織学的検索とよく一致した。しかし,蛋白量や RNA 量に減少のみられなかった点は理論的にあわなかった。